

· 综述 ·

中医药干预心肌纤维化的效应与机制

吴美芳¹ 吕仕超¹ 李萌¹ 王晓景¹ 袁卓² 张军平²

心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是指各种原因所致的心肌正常组织结构中胶原纤维的过量沉积,其胶原浓度和胶原容积分数显著增加,各型胶原比率失调及排列紊乱。MF 与高血压病、心肌梗死、心力衰竭、心肌炎等疾病密切相关,是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理改变,严重影响了心血管疾病的预后。探讨 MF 的发病机制,研究有效的防治药物,已成为当前医学界研究的热点问题之一。

1 MF 研究概述

1.1 MF 的中医药基础研究沿革

1934 年哈佛医学院的 Bennett GA 和 Smith FJ 教授对高压氧环境下的肺动脉高压大鼠进行心脏病理解剖,较早地开展了 MF 研究^[1]。相对来说,国内对中医药干预 MF 的研究起步较晚,始于 20 世纪 80 年代,90 年代以后进展迅速,从最初效应观察,到逐渐进行的相关机制研究,中医药领域的 MF 研究日臻完善。80 年代较早观察了中药对心肌组织胶原沉积的影响;90 年代,国内陆续开展了系列药物的基础和临床研究,主要观察了 MF 病理形态学变化及中药对胶原网络的影响,该时期重视 MF 过程中肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的作用机制;到 21 世纪,随着生物科学技术不断进步,国内陆续开展了细胞、分子、基因等水平的中医药干预 MF 机制研究,从 RAAS、细胞生长因子、免疫、炎症、氧化应激、细胞凋亡等机制进一步系统地进行相关研究。

1.2 MF 的中医药治疗概况

结合现代医学发病机制研究来阐明中医药抗 MF 机制是近年来的主要研究方式,研究发现多种治疗 MF 的复方及单味药^[2]。MF 是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理改变。中医药认为 MF 存在血瘀证表现,但根据疾病的不同症状表现,证候略有差异,应随证治之。如病毒性心肌炎慢性期的病机总属

本虚标实、久病入络,本虚为阳气亏虚,标实为瘀血、痰浊、热毒,故应用益气养阴,佐以清热解毒、活血通络的治法,拟三参饮治疗^[3];冠心病心脉瘀阻证 MF,可应用有活血化瘀之功的血府逐瘀汤治疗^[4];针对阴虚阳亢证高血压 MF,可应用具有平肝熄风之功的天麻钩藤饮^[5]。此外,中医药治疗 MF 也体现了中医学“病证结合”的治疗理念,即基于不同原发疾病诱导的 MF 的病理改变再结合临床上中医对于该疾病的宏观辨证进行治疗,可体现出中医药以微观病理改变为要素的局部干预作用以及宏观辨证为依据的整体调节作用,共同扮演抑制或逆转 MF 发生发展的重要角色。

1.3 MF 的现代医学临床研究进展

心内膜心肌活检是临床诊断 MF 最准确的方法,也是评价其他诊断技术的可靠标准^[6],但其推广应用仍受到限制。目前血清学检测方法在临床上比较常用,其中 I 型前胶原羧基端肽 (PICP)、III 型前胶原氨基末端肽 (PⅢNP) 的检测被认为是一种良好的早期评估 MF 程度和转归的方法^[7,8]。随着科学技术的进步,一些无创安全的检测技术,为 MF 提供了可量化指标,并用于 MF 的临床早期诊断、预后及疗效评估,如超声心肌组织定征技术 (UTC)、分子成像技术结合分子探针、三维 CT 成像、钆增强-心血管磁共振 (LGE-CMR),其中 LGE-CMR 可能成为扩张型心肌病患者一项重要而准确的危险分层的依据而受到重视^[9]。

血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 是目前治疗 MF 的药物中研究最多、结果也较为肯定的一类药物,已广泛用于临床。其他药物如血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、β 受体阻滞剂、利尿剂、钙通道阻滞剂、他汀类、贝特类、基质金属蛋白酶抑制剂、内皮素受体阻断剂、脯氨酰羟化酶抑制剂、抗炎药等,虽然在动物实验中已经证实具有抗 MF 的作用,但目前尚无明显的临床证据显示可以改善 MF,因此需要进一步深入研究。

2 中医药干预 MF 的效应

2.1 中医药可影响血流动力学,改善心脏组织及超微结构

中医药能有效改善血流动力学变化,干预心室壁

基金来源:高等学校博士学科点专项科研基金 (No. 20111210110003)

作者单位:1.天津中医药大学研究生院 (天津 300193);2.天津中医药大学第一附属医院心血管科 (天津 300193)

通讯作者:张军平, Tel: 022 - 27432016, E-mail: tjzhtcm@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 07. 0887

厚度的变化和神经内分泌系统的激活,改善心脏病理组织及超微结构,从而阻抑心室重构的进一步发展^[10]。有研究证实中医药可以影响 MF 大鼠心脏血流动力学的变化,如参附芎泽注射液对压力超负荷大鼠的血流动力学表现为左室内压力峰值(LVSP)、左心室内压最大下降速率(-LVdp/dt_{max})及左心室内压最大上升速率(+LVdp/dt_{max})下降,收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、左室舒张末期压(LVEDP)升高^[11],这些变化对改善和逆转心脏间质纤维化和心脏重塑具有重要作用。MF 的病理切片表现多为局部心肌间质增宽,胶原纤维增生,麝香保心丸治疗后则显示,细胞排列较整齐,肌原纤维断裂溶解现象较轻,肌节对位较整齐,线粒体大小较一致,排列较规整,间质内胶原堆积减少^[12]。以上组织及结构的变化究其病理基础主要归因于心脏间质组织的改变,是改善心室重构的关键结构学表现。

2.2 中医药可抑制 CFs 增殖,纠正 ECM 合成降解失衡

心肌成纤维细胞(CFs)的增殖和(或)胶原蛋白合成分泌的过度增加是 MF 的细胞生物学基础,因此药物对体外心肌成纤维细胞的抑制作用也成为评价药物防治 MF 作用的重要指标之一^[13]。有学者研究发现瓜蒌薤白半夏汤对 CFs 增殖、DNA 合成过程有抑制作用^[14],证实了部分中医药能够抑制 CFs 增殖,效果显著。

纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)具有很强的结合纤维蛋白、纤维蛋白原和胶原的能力,与胶原共同组成细胞外基质(ECM),与组织纤维化程度呈明显的正相关^[15],相关研究发现某些中药能够降低 FN、HA 和 LN 的水平^[14,16]。除了以上指标的变化,前体多肽也能敏感地反映出胶原的合成及降解,其中 P I CP 反映 I 型胶原的合成, I 型前胶原 N 端前肽(P I NP)反映 I 型胶原的降解, P III NP 主要反映 III 型胶原的合成^[17]。研究显示白藜芦醇干预后 P I CP 和 P III NP 含量明显降低,而 P I NP 明显升高,提示胶原合成明显减少而降解增加^[18]。此外,中医药通过降低心肌羟脯氨酸(Hyp)^[13]、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)^[19]含量,可特异性反映心肌胶原蛋白的含量,从而减弱 ECM 的合成能力。

3 中医药干预 MF 的机制

MF 的形成因素之间存在着错综复杂的相互依存和制约关系。中医药可通过调控相关机制,多靶点拮抗 MF 发生发展,以下为目前中医药干预 MF 的主要机制。

3.1 抑制 TGF β 水平,阻断相关因子生物学作用
转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)和血管紧张素 II(Ang II)信号网络的靶向干预可以作为使纤维组织消退的有效路径^[20]。通过压力超负荷模型大鼠的荧光素酶报告基因实验证明,大蒜素干预后可以通过部分阻抑 TGF- β /Smads 信号减轻压力超负荷大鼠的反应性 MF^[21]。有学者继续挖掘该通路的下游分子,发现丹参酮可能通过下调 CTGF 与 Ang II 水平的同时降低 TGF- β /Smads/CTGF 信号通路的活性,诱导 I、III 型胶原降解^[22]。然而新的一项研究发现在成纤维细胞积聚或 TGF- β mRNA 开始上调之前(3 天),Ang II 的刺激作用已经先导致 Smad2 依赖的 CTGF 的产生(6 h)^[23]。因此关于 CTGF 是否作为 TGF- β /Smads 的上游或下游分子还不明确。因此,中医药能够显著影响 TGF- β 的水平,并影响其相关信号通路,但其精细表达调控机制还尚待进一步研究。

3.2 调控 RAAS 激活,改善神经体液系统紊乱

既往研究表明,单独的血压升高不伴循环中的 RAAS 激活只引起心肌细胞肥大,而不引起 MF;相反,循环中 RAAS 激活,血压正常的大鼠也会出现 MF^[24,25],因为 RAAS 能直接影响血流动力学,肌纤维母细胞的活化和胶原网络的形成,参与高血压相关的心血管重构^[26],可见 RAAS 是 MF 发展过程中重要的调节机制,负荷压力可能是间接影响 MF 的因素之一。为证实上述研究成果,有学者通过自发性高血压大鼠的干预研究发现复方鳖甲软肝方无明显降压、逆转左室肥厚等功能,但可能通过影响 RAAS 抑制 MF^[27]。目前,虽然 RAAS 在中医药干预 MF 中的作用已经在很多实验研究中被证实,但对于 RAAS 的精细调控机制尚需要进行深入研究。

3.3 影响心血管活性,抑制或逆转心室重构

对 MF 存在影响的心血管活性物质包括内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、B 型脑利钠肽(BNP)、心肌细胞蛋白激酶 C(PKC)等。有学者研究发现参附强心胶囊能显著降低充血性心力衰竭 MF 大鼠血浆 ET、NO 水平,从而保护血管内皮功能,抑制 MF 发展^[28]。益气活血复方能够降低血清 BNP 水平,抑制心肌组织 MMP-1 的产生,增加 I 型胶原含量^[29]。另外一项研究发现:姜黄素能够显著抑制糖尿病左心室组织的 PKC 易位,从而抑制 PKC 活性,可抑制或逆转心室重构^[30]。

3.4 调节 MMPS 水平,维持 ECM 动态平衡

在生理状态下基质金属蛋白酶(MMPS)与其特

异性金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 处于相对平衡状态,在各种致病因素的作用下,MMPS 与 TIMP 的含量变化使胶原合成多于降解,是 MF 的形成原因之一^[31]。研究发现白藜芦醇干预动脉粥样硬化兔后 MMP-2 mRNA 表达明显减少, TIMP-2 mRNA 表达增加,表明藜芦醇能有效通过影响 MMP-2 及 TIMP-2 表达水平改善动脉粥样硬化进程中 MF 的发展^[32]。除了对动脉粥样硬化兔 MF 的影响外,白藜芦醇也能通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达干预酒精诱导的 MF^[33]。可见中医药从多个环节对 MMPS 与 TIMP 酶系进行调整,并调节 ECM 合成与降解代谢平衡,从而改善 MF 程度。

3.5 抑制炎症反应,调控免疫细胞因子水平

炎症是 MF 的诱发因素,往往贯穿于 MF 始终,而且纤维性增生性疾病发生过程中也存在 Th1/Th2 细胞因子免疫失衡^[34]。研究发现葶苈生脉方可能通过抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 炎性细胞因子的表达,调节心肌胶原代谢^[35]。除了抑制某些炎症介质的表达外,研究发现强心饮能够通过下调细胞核因子 κ B (NF- κ B) 信号转导通路实现转抑制 MF 的作用^[36]。此外,丹参酮 II A 磺酸钠使外周血 Th1 类因子 (IL-12、IFN- γ) 水平下降,而 Th2 类因子 (IL-4、IL-5) 水平增加,心肌 I 型胶原表达明显减少,说明丹参酮 II A 磺酸钠调控老年小鼠高血压 MF 的机制与调节 Th1/Th2 类因子水平有关^[37]。

3.6 抑制氧自由基生成,拮抗脂质过氧化反应

氧化应激是心肌肥厚发展的关键原因之一。芪参益气滴丸能使肾性高血压大鼠超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 的活性升高,ROS 表达降低,具有抗氧化活性,对 MF 有抑制作用^[38]。磷酸川芎嗪片 (TPT) 干预心力衰竭的实验研究发现 TPT 可降低 TNF- α 、IL-6 的水平,提高过氧化氢酶、SOD、GSH-PX 的活性,降低丙二醛 (MDA) 水平,从而减少氧化应激和调节炎症介质,改善心脏功能和抑制 MF^[39]。可见 ROS、SOD、GSH-PX 参与的氧化应激作用与 MF 有关,而提高 MDA 水平则将抑制 MF 发展,这可能成为药理观察及药物研发的途径之一。

3.7 抑制心肌细胞凋亡,缓解局部心肌组织损伤

心肌细胞凋亡、坏死及自体吞噬等导致的心肌细胞的缺失将会导致 MF 的发生^[40]。黄芪甲苷可以降低心肌细胞凋亡指数、血清胶原前肽含量、胶原容积积分等,其抗凋亡效应对延缓或逆转病毒性心肌炎 MF 起重要作用^[41]。为了更深入研究中医药抗心肌凋亡的机制,

有学者研究发现姜黄素干预糖尿病心肌病后能够弱氧化应激作用,抑制炎症介质表达,减少细胞凋亡,减少 Akt 和 GSK-3 β 的磷酸化,结果表明姜黄素可通过干预 Akt/GSK-3 β 的信号转导抑制心肌细胞凋亡等作用^[42]。但中医药抑制 MF 心肌细胞凋亡的研究仍较少,应进一步研究其精细的凋亡表达调控网络。

3.8 干预 MAPK 信号通路,多靶点调控 MF

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路是参与心肌细胞增殖、分化、凋亡、坏死、细胞骨架重构及间质纤维化多条通路的汇聚点,是近年来医学研究热点之一。主要包括三个成员:细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 P38 丝裂素活化蛋白激酶 (P38MAPK)。其中 JNK 和 P38MAPK 能被组织局部刺激因素激活而加速细胞死亡,在心肌重塑中起着十分重要的作用^[43]。研究发现人参皂甙能够有效减轻 MF,其机制可能涉及 PI3K/Akt 信号的激活和 P38 MAPK 的抑制,并且与两个信号通路之间的串扰有关^[44]。另外,有研究者发现 raf、ERF、c-Fos 参与的 ERK 信号通路在罗布麻提取物调控 MF 发生和发展的过程中发挥重要作用^[45]。

4 分析与展望

中医药抗 MF 在临床应用及科研方面已经取得了不少成果,对改善 MF 的预后等方面具有优势,但仍存在一些亟需解决的问题。目前,多数相关研究仍停留于基础研究阶段,并且多为药效学研究,对 MF 表达调控机制还不够深入,尚缺乏系统研究。因此,为了更好地了解中药干预 MF 的机制,应全面地研究其调控网络,探索关键作用靶点,从不同生物学水平,对其上游调控因子及下游靶点因子进行更广泛和深入的研究,并同时开展转化医学研究,以期早日将研究成果应用于临床实践。目前,中医药干预 MF 研究的不足之处还表现在以下几个方面:MF 动物模型的复制种类较多,缺乏统一标准;中医药防治 MF 的系统评价及转化医学应用的缺失;临床研究较少,且缺乏标志性的临床试验。针对上述问题,后续研究可从以下几方面展开:加强中药复方和有效组分的药理学研究,建立抗 MF 中药的质控标准;对于 MF 发病机制的实验模型需要确切的合理的科研设计;运用循证医学理念探讨中医药防治 MF 的疗效,为临床治疗提供科学依据,加快基础科研成果与临床应用的相互转化,推进 MF 诊断治疗发展进程和新药的研发;进行多中心、大规模的高水平临床试验,以提高 MF 的诊断治疗水平以及中医药在防治 MF 领域的影响力,这将对提高临床疗效和推动医学发展具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Bennett GA, Smith FJ. Pulmonary hypertension in rats living under compressed air conditions[J]. *J Exp Med*, 1934, 59(2): 181-193.
- [2] 殷子杰, 窦丽萍, 崔小强. 中医药抗心肌纤维化研究趋势的分析与探讨[J]. *心脑血管病防治*, 2009, 9(2): 141-142.
- [3] 王保奇, 殷子杰, 窦丽萍, 等. 三参饮对病毒性心肌炎慢性期 TGF β -Smad 通路的干预研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(2): 144-148.
- [4] 张双伟, 冼绍祥, 杨中奇, 等. 血府逐瘀汤干预冠心病心血瘀阻证心肌纤维化的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2009, 26(1): 13-15.
- [5] 胡世云, 冼绍祥, 赵立诚, 等. 天麻钩藤饮对高血压病患者血清前胶原 III、醛固酮、血管紧张素 II 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(5): 512-513.
- [6] Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1 mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 724-732.
- [7] Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease [J]. *Circulation*, 2000, 101(14): 1729.
- [8] Jensen LT, Horslev Pertersen K, Toft P, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1990, 81(1): 52-57.
- [9] Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(5): 640-648.
- [10] 王大英, 李勇. 中药干预心室重构的可能机制探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(6): 574-576.
- [11] 韩曼, 于远望, 张淑珍. 参附芎泽注射液对压力超负荷大鼠血流动力学和细胞凋亡的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(10): 146-148.
- [12] 刘小燕, 王远征, 韩玉. 麝香保心丸对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(1): 28-31.
- [13] 宋金燕, 刘俊田, 庞晓明, 等. 大黄蛰虫丸对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 169-172.
- [14] Shen Y, Wei H, Jin CL. Effects of Chinese herbal medicine Xuefu Zhuyu Decoction on angiotensin II-induced proliferation and extracellular matrix synthesis of rat cardiac fibroblasts[J]. *J Chin Integr Med*, 2011, 9(3): 313-319.
- [15] Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(20): 3861-3863.
- [16] 黄习文, 冼绍祥. 阴虚阳亢型高血压胰岛素抵抗与心肌纤维化相关性研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(8): 705-707.
- [17] Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(4): 319-329.
- [18] 汪周平, 华益民, 张兴, 等. 白藜芦醇对小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化的干预作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(4): 291-295.
- [19] 李洪亮, 张道英, 曾靖. 3'-大豆苷元磺酸钠对 H₂O₂ 诱导大鼠心肌成纤维细胞衰老的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(6): 1229-1231.
- [20] Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1675-1680.
- [21] 张海啸, 史载祥, 贾海忠, 等. 大蒜素通过部分阻抑 TGF- β 介导的 smad 信号改善压力超负荷大鼠心肌反应性纤维化[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(5): 666-670.
- [22] 冯俊, 李树生, 屠恩远. 丹参酮 II A 通过下调 CTGF 抗血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞 I 型、III 型胶原合成[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(4): 560-561, 573.
- [23] Rosin NL, Falkenham A, Sopel MJ, et al. Regulation and role of connective tissue growth factor in Ang II-induced myocardial fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 714-726.
- [24] Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Circulation*, 1991, 83(6): 1849-1865.
- [25] Sun Y, Ramires FJ, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion [J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 35(1): 138-147.
- [26] Azibani F, Benard L, Schlossarek S, et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart[J]. *Hypertension*, 2012, 9(6): 1179-1187.

- [27] 布伦, 李兰荪, 郭文怡, 等. 复方鳖甲软肝方对自发性高血压大鼠心肌纤维化的抑制作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(3): 150-152.
- [28] 霍根红, 李玉贤. 参附强心胶囊对充血性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中药学报, 2011, 26(3): 322-323.
- [29] 宫丽鸿, 张艳, 高峰. 益气活血复方对慢性心力衰竭大鼠心肌组织 MMP-1、I 型胶原、BNP 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(2): 189-190.
- [30] Soetikno V, Sari FR, Sukumaran V, et al. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(3): 604-614.
- [31] Moore L, Fan D, Basu R, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(4-5): 693-706.
- [32] 高淑卿, 朱鹏立. 白藜芦醇对动脉粥样硬化兔心肌间质胶原纤维变化和基质金属蛋白酶 2 及组织型基质金属蛋白酶抑制剂 2 表达水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(2): 101-103.
- [33] 马双陶, 杨大春, 唐兵, 等. 白藜芦醇抑制基质金属蛋白酶抗酒精性心肌纤维化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(1): 21-24.
- [34] Morishima Y, Ishii Y. Targeting Th2 cytokines in fibrotic diseases[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11(11): 1229-1238.
- [35] 赵淑明, 郭秋红, 张志良, 等. 葶苈生脉方对慢性心衰大鼠血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 及心肌胶原的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 153-154.
- [36] 沈雁, 韦红. 强心饮对肿瘤坏死因子- α 介导心肌纤维化及核转录因子-B 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(11): 832-836.
- [37] 杨乐, 王照华, 李树生, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对心肌纤维化及 Th1/Th2 类细胞因子水平的影响[J]. 医药导报, 2010, 29(6): 701-703.
- [38] 束长城, 魏万林, 张灵, 等. 芪参益气滴丸对肾性高血压大鼠心肌纤维化及 CTGF 表达的影响[J]. 军事医学, 2012, 36(9): 678-682, 686.
- [39] Guo L, Wang A, Sun Y, et al. Evaluation of antioxidant and immunity function of tetramethylpyrazine phosphate tablets *in vivo* [J]. Molecules, 2012, 17(5): 5412-5421.
- [40] Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires TGF- β [J]. J Clin Invest, 2010, 120(10): 3520-3529.
- [41] Zhang ZC, Yang YZ, Li SJ, et al. Effect of astragaloside on myocardial fibrosis in viral myocarditic mice[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2003, 22(9): 515-519.
- [42] Yu W, Wu J, Cai F, et al. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52013.
- [43] Elnakish MT, Hassona MH, Alhaj MA, et al. Rac-induced left ventricular dilation in thyroxin-treated ZmRacD transgenic mice: role of cardiomyocyte apoptosis and myocardial fibrosis[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42500.
- [44] Yin H, Liu Z, Li F, et al. Ginsenoside-Rg1 enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction [J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89(4): 363-375.
- [45] 苗春生, 景海燕, 尹俐, 等. 罗布麻提取物对 Ang II 诱导的大鼠心肌纤维化中 ERK 通路的影响[J]. 吉林大学学报医学版, 2012, 38(4): 618-622.

(收稿:2013-03-05 修回:2014-05-05)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅